

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Juli 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/072367 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/013337

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. Dezember 2005 (13.12.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 062 475.5  
24. Dezember 2004 (24.12.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-  
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENKE, Klaus  
[DE/DE]; Malteserweg 16, 51465 Bergisch Gladbach  
(DE). HENCK, Jan-Olav [DE/DE]; Am Krickerhof 8,  
47877 Willich (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SOLID, ORALLY APPLICABLE PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORMS CONTAINING RIVAROXABAN HAVING MODIFIED RELEASE

(54) Bezeichnung: FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND RI-  
VAROXABAN MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to solid, orally applicable pharmaceutical administration forms containing 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophene carboxamide, having modified release, and to methods for the production thereof, to the use thereof as medicaments, to the use thereof for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases, and to the use thereof for producing a medicament for the prophylaxis, secondary prophylaxis and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeutische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

WO 2006/072367 A1

## FESTE, ORAL APPLIZIERBARE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORMEN ENTHALTEND RIVAROXABAN MIT MODIFIZIERTER FREISETZUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid enthaltende pharmazeu-  
5 tische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

Unter modifiziert freisetzenden Darreichungsformen werden erfindungsgemäß solche Zubereitungen verstanden, deren Wirkstofffreisetzungsscharakteristik nach der Einnahme bezüglich Zeit, Verlauf und/oder Ort im Magen-Darm-Trakt so eingestellt ist, wie sie nach Applikation kon-  
10 ventioneller Formulierungen (z.B. orale Lösungen oder den Wirkstoff schnell freisetzende feste Darreichungsformen) nicht erreicht werden kann. Neben dem Begriff „modifizierte Freisetzung“ werden häufig auch alternative Begriffe wie „retardierte“, „verzögerte“ oder „kontrollierte Frei-  
15 setzung“ verwendet. Diese sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung ebenfalls mit umfasst.

Für die Herstellung modifiziert freisetzender pharmazeutischer Darreichungsformen sind verschiedene Methoden bekannt, siehe beispielsweise B. Lippold in „Oral Controlled Release Products: Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment“ Hrsg. U. Gundert-Remy und H. Möller, Stuttgart, Wiss.Verl.-Ges., 1989, 39-57.

20 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) ist ein niedermolekularer, oral applizierbarer Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thrombo-  
embolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Wenn im Folgenden vom Wirkstoff (I) die  
25 Rede ist, so sind dabei alle Kristallmodifikationen und die amorphe Form von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) sowie die jeweiligen Hydrate, Solvate und Co-Kristallisate mit umfasst.

Bei Krankheiten, die über einen längeren Zeitraum behandelt werden müssen, oder zur längerfristigen Prophylaxe von Krankheiten ist es wünschenswert, die Häufigkeit der Einnahme von  
30 Medikamenten so gering wie möglich zu halten. Dies ist nicht nur bequemer für den Patienten, sondern es erhöht auch die Behandlungssicherheit (compliance), indem es die Nachteile unregelmäßiger Einnahmen vermindert. Die gewünschte Reduktion der Einnahmefrequenz, beispielsweise von zweimal täglicher auf einmal tägliche Applikation, kann über eine Verlängerung der thera-

peutisch effektiven Plasmaspiegel durch modifizierte Wirkstofffreigabe aus den Darreichungsformen erreicht werden.

Nach Einnahme von Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung kann außerdem durch Glättung des Plasmaspiegelverlaufes (Minimierung des sogenannten peak-trough-Verhältnisses), also durch Vermeidung von hohen Plasmawirkstoffkonzentrationen, die häufig nach Gabe schnellfreisetzender Arzneiformen zu beobachten sind, das Auftreten unerwünschter, mit den Konzentrationsspitzen korrelierten Nebenwirkungen vermindert werden.

Insbesondere für die Dauertherapie oder -prophylaxe und Sekundärprophylaxe arterieller und/oder venöser thromboembolischer Erkrankungen (beispielsweise tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Lungenembolie) ist es von Vorteil, den Wirkstoff (I) in einer Form zur Verfügung zu haben, die über eine modifizierte Wirkstofffreigabe zu einer Verringerung des peak-trough-Verhältnisses führt und eine einmal tägliche Applikation ermöglicht.

Bei der Formulierungsentwicklung sind weiterhin die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) zu berücksichtigen, beispielsweise die relativ geringe Wasserlöslichkeit (ca. 7 mg/L; 25°C), der relativ hohe Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation, in der der Wirkstoff (I) bei der Herstellung nach dem in WO 01/47919 unter Beispiel 44 beschriebenen Weg erhalten wird und die im Folgenden als Modifikation I bezeichnet wird, und die Plasmahalbwertszeit von ca. 7 Stunden. Für die gewünschte einmal tägliche Applikation sind demnach spezielle galenische Formulierungen notwendig, die den Wirkstoff (I) unter Berücksichtigung seiner physikochemischen und biologischen Eigenschaften modifiziert freisetzen.

In DE 10355461 sind pharmazeutische Darreichungsformen beschrieben, die den Wirkstoff (I) in hydrophilisierter Form enthalten. Bevorzugt sind dabei schnell freisetzende Tabletten, die gemäß USP-Freisetzungsverfahren mit Apparatur 2 (Paddle) einen Q-Wert (30 Minuten) von 75 % besitzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Darreichungsformen, die den Wirkstoff (I) mit bestimmter, definierter modifizierter Rate freisetzen, eine einmal tägliche Applikation bei vergleichsweise konstanten Plasmakonzentrationen ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung, enthaltend 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I), dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) (bezogen auf die deklarierte Gesamtmenge des Wirk-

stoffes) über einem Zeitraum von mindestens 2 und höchstens 24 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 4 bis 20 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2  
5 (Paddle) freigesetzt.

Der Wirkstoff (I) kann in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen in kristalliner Form oder in nicht-kristalliner amorpher Form vorliegen oder in Mischungen von kristallinen und amorphen Wirkstoffanteilen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Darreichungsformen den Wirkstoff (I) in kristalliner Form, wird  
10 in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung der Wirkstoff (I) in mikronisierter Form der Kristallmodifikation I eingesetzt. Hierbei besitzt der Wirkstoff (I) vorzugsweise eine mittlere Partikelgröße  $X_{50}$  kleiner 10  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 8  $\mu\text{m}$ ; sowie einen  $X_{90}$ -Wert (90 %-Anteil) kleiner 20  $\mu\text{m}$ , insbesondere kleiner 15  $\mu\text{m}$ .

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt im Fall der  
15 Verwendung von kristallinem Wirkstoff (I) der mikronisierte Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form vor, wodurch seine Lösegeschwindigkeit erhöht ist. Die Herstellung von hydrophylisiertem Wirkstoff (I) ist in DE 10355461, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, ausführlich dargestellt.

Vorzugsweise liegt der Wirkstoff (I) in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungs-  
20 formen aber nicht in kristalliner Form sondern vollständig oder mit überwiegendem Anteil in amorpher Form vor. Ein großer Vorteil der Amorphisierung des Wirkstoffes (I) ist die Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit und damit die Möglichkeit, die Absorptionsquote des Wirkstoffes (I), insbesondere aus tieferen Darmabschnitten zu erhöhen.

Zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) sind verschiedene pharmazeutisch geeignete Herstell-  
25 methoden denkbar.

Hierbei ist die Lösemethode, bei der ein Wirkstoff und gegebenenfalls eingesetzte Hilfsstoff(e) gelöst und dann weiterverarbeitet werden, weniger gut geeignet, da der kristalline Wirkstoff (I) nur eine begrenzte Löslichkeit in pharmazeutisch geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Aceton oder Ethanol aufweist und deshalb unverhältnismäßig große Lösemittelmengen  
30 verwendet werden müssen.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Methode zur Amorphisierung des Wirkstoffes (I) ist das Schmelzverfahren, bei der ein Wirkstoff zusammen mit oder in einem oder mehreren geeigneten Hilfsstoffen geschmolzen wird.

5 Besonders bevorzugt ist dabei das Schmelzextrusionsverfahren [ Breitenbach, J., „Melt extrusion: from process to drug delivery technology“, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002), 107-117; Breitenbach, J., „Feste Lösungen durch Schmelzextrusion – ein integriertes Herstellkonzept“, Pharmazie in unserer Zeit 29 (2000), 46-49 ].

Durch Wahl einer geeigneten Rezeptur und geeigneter Herstellparameter ist bei diesem Verfahren sicherzustellen, dass der Wirkstoffabbau pharmazeutisch akzeptable Grenzen nicht überschreitet.  
10 Dies ist bei einem Schmelzpunkt von ca. 230°C des Wirkstoffes (I) in der Kristallmodifikation I eine schwierige Aufgabe, da in diesem hohen Temperaturbereich in der Regel signifikante Zersetzungsraten des Wirkstoffes und/oder der Hilfsstoffe zu erwarten sind.

Das Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form wird erfindungsgemäß in Gegenwart eines Polymers wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidone, Poly-  
15 ethylenglycole (PEG), Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyethylenoxide (insbesondere wasserlösliche Polyethylenoxid-Harze wie z. B. POLYOX™ Water Soluble Resins, Dow), Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymeren, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder eines Celluloseethers wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose (HPC) oder eines Gemisches verschiedener Polymere wie beispielsweise Gemische von zwei oder mehr der genannten Polymere  
20 durchgeführt. Bevorzugtes Polymer ist dabei Hydroxypropylcellulose (HPC), Polyvinylpyrrolidon (PVP) oder ein Gemisch von HPC und PVP. Besonders bevorzugt ist das Polymer dabei Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP).

Der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat beträgt erfindungsgemäß vorzugsweise mindestens 50 % der Gesamtmasse des Schmelzextrudates.

25 Der Wirkstoff (I) liegt im Schmelzextrudat erfindungsgemäß vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 20 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates, vor.

Beim Schmelzextrusionsverfahren zur Herstellung des Wirkstoffes (I) in amorpher Form hat es sich als vorteilhaft erwiesen, einen oder mehrere pharmazeutisch geeignete Stoffe zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) bzw. als Weichmacher zuzusetzen, um  
30 den während des Extrusionsprozesses erfolgenden Wirkstoffabbau zu verringern und die Verarbeitung zu erleichtern.

Vorzugsweise werden diese pharmazeutisch geeigneten Stoffe erfindungsgemäß in einer Konzentration von 2 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse des Schmelzextrudates zugesetzt.

Dafür geeignet sind beispielsweise Harnstoff, Polymere wie Polyvinylpyrrolidone, Polyethylenglycole, Polymethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate oder Zuckeralkohole wie beispielsweise Erythritol, Maltitol, Mannitol, Sorbitol und Xylitol. Bevorzugt werden Zuckeralkohole eingesetzt. Durch Wahl geeigneter Herstellparameter ist dabei sicherzustellen, dass der Wirkstoff (I) möglichst vollständig in den amorphen Zustand überführt wird, um die Wirkstofflöslichkeit zu erhöhen.

Das durch Schmelzextrusionsverfahren gewonnene, den Wirkstoff (I) enthaltende Extrudat wird geschnitten, gegebenenfalls ausgerundet und/oder lackiert und kann beispielsweise zu einer Sachetformulierung weiterverarbeitet oder in Kapseln abgefüllt werden (multiple-unit Formulierungen). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das nach Schmelzextrusion erhaltene Extrudat nach dem Schneiden und Mahlen mit üblichen Tablettierhilfsstoffen zu mischen, zu Tabletten zu verpressen und diese gegebenenfalls anschließend noch zu lackieren (single-unit Formulierungen).

Verschiedene den Wirkstoff (I) modifiziert freisetzende, pharmazeutische orale Darreichungsformen können erfindungsgemäß eingesetzt werden. Ohne den Umfang der vorliegenden Erfindung zu beschränken, seien dafür beispielhaft und vorzugsweise genannt:

1. Tablettenformulierungen („single-units“) basierend auf Erosionsmatrix-Systemen
2. Multipartikuläre Darreichungsformen mit Erosions- und/oder diffusionskontrollierter Freisetzungskinetik wie Granulate, Pellets, Mini-Tabletten und daraus hergestellte Arzneiformen wie beispielsweise Sachets, Kapseln oder Tabletten
3. Darreichungsformen basierend auf osmotischen Freisetzungssystemen

#### **1. Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen**

Die modifizierte Wirkstofffreisetzung erfolgt hierbei durch Formulierung des Wirkstoffes in einer erodierbaren Matrix aus einem oder mehreren löslichen Polymeren, wobei die Wirkstofffreisetzung abhängig ist von der Quell- und Auflöse- bzw. Erosionsrate der Matrix sowie der Lösungsgeschwindigkeit, Löslichkeit und Diffusionsrate des Wirkstoffes. Dieses Prinzip zur modifizierten Wirkstofffreigabe ist auch unter den Begriffen Erosionsmatrix- oder Hydrokolloidmatrix-System bekannt. Das Erosions-/Hydrokolloid-Matrix-Prinzip zur Modifizierung der Wirkstofffreisetzung pharmazeutischer Darreichungsformen ist beispielsweise beschrieben in:

- Alderman, D.A., „A review of cellulose ethers in hydrophilic matrixes for oral controlled-release dosage forms“, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr. 5 (1984), 1-9.
- Melia, C.D., „Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers“, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 8 (1991), 395-421.
- 5 • Vazques, M.J. et al, „Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices“, Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (1992), 1355-1375

Die gewünschte Freisetzungskinetik kann beispielsweise über den Polymertyp, die Polymerviskosität, die Polymer- und/oder Wirkstoffpartikelgröße, das Wirkstoff-Polymer-Verhältnis sowie Zusätze weiterer pharmazeutisch üblicher Hilfsstoffe wie beispielsweise lösliche oder/und  
10 unlösliche Füllstoffe gesteuert werden.

Als Matrixbildner eignen sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung zahlreiche Polymere, beispielsweise Polysaccharide und Celluloseether wie Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, wobei bevorzugt Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Gemische  
15 von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose eingesetzt werden.

Der Matrixbildner ist in den erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 und 95 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Tablette enthalten.

Der Wirkstoff (I) ist in den erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 50 %, bezogen auf die  
20 Gesamtmasse der Tablette enthalten.

Neben dem/den Polymer(en) zur Bildung der Erosions-(Hydrokolloid)matrix und dem Wirkstoff können den Tablettenformulierungen weitere dem Fachmann geläufige Tablettier-Hilfsstoffe zugesetzt werden (z.B. Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-/Gleit-/Fließmittel). Die Tabletten können  
25 zudem mit einem Lack überzogen werden.

Geeignete Materialien für einen Lichtschutz- und/oder Farblack sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglycol oder Polypropylenglycol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxide.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind beispielsweise wässrige Dispersionen, wie z. B. Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat, FMC) oder eine Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Außerdem können dem Lack Weichmacher und Netzmittel zugesetzt werden (z.B. Triethylcitrat oder Polysorbate),  
5 Anti-Klebstoffe wie beispielsweise Talkum oder Magnesiumstearat und hydrophile Porenbildner wie beispielsweise Hydroxypropylmethyl-cellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Zucker. Der Lack bewirkt im wesentlichen, dass es nach Applikation während der ersten ein bis maximal zwei Stunden zu einer Verzögerung der Wirkstofffreisetzung kommen kann.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind Stoffe zur Erzielung einer  
10 Magensaftresistenz wie beispielsweise anionische Polymere auf Basis von Methacrylsäure (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) oder Celluloseacetatphthalat.

Zur Herstellung von erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen, enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner oder überwiegend kristalliner Form eignen sich die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden wie Direkttablettierung, Tablettierung nach Trockengranulation, Schmelzgranulation,  
15 Extrusion oder Feuchtgranulation wie beispielsweise Wirbelschichtgranulation.

Vorzugsweise wird für die erfindungsgemäßen Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen der Wirkstoff (I) aber in amorpher oder überwiegend amorpher Form, insbesondere als Schmelzextrudat, eingesetzt, so dass der Wirkstoff (I) in der fertigen Formulierung in amorpher Form vorliegt.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tablettenformulierung basierend auf Erosionsmatrix-Systemen, wobei vorzugsweise mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches dann gemahlen, mit weiteren dem Fachmann bekannten Tablettierhilfsstoffen (Matrixformer, Bindemittel, Füllstoffe, Schmier-/Gleit-/Fließmittel) gemischt und anschließend vorzugsweise  
25 mittels Direkttablettierung zu Tabletten verpresst wird, die abschließend mit einem Lack überzogen werden können.

## **2. Multipartikuläre Darreichungsformen wie Granulate, Pellets, Mini-Tabletten und daraus hergestellte Kapseln, Sachets und Tabletten**

Neben den unter 1. beschriebenen so genannten „single-unit“ (Einzelkörper)- Darreichungsformen  
30 sind für den Wirkstoff (I) auch multipartikuläre Darreichungsformen geeignet, deren modifizierte Wirkstofffreisetzung erosions-/diffusionskontrolliert erfolgt. Unter dem Begriff „multipartikuläre Darreichungsformen“ werden erfindungsgemäß solche Formulierungen verstanden, die im



Gegensatz zu „single-units“ (Tabletten) aus mehreren kleinen Partikeln wie Granulatkörnern, sphärischen Granulaten (Pellets) oder Minitabletten bestehen. Der Durchmesser dieser Partikel beträgt in der Regel zwischen 0,5 und 3,0 mm, vorzugsweise zwischen 1,0 und 2,5 mm.

Der Vorteil dieser multipartikulären Systeme im Vergleich zu den single-units besteht in einer  
5 meist geringer ausgeprägten intra- und interindividuellen Variabilität der Magen-Darm-Passage mit daraus resultierender geringerer Variabilität der Plasmaprofile und oft auch reduzierter Nahrungsmittelabhängigkeit (food effect), d. h. verringerte Unterschiede nach Gabe auf gefüllten bzw. nüchternen Magen. Die Granulate (Pellets) oder kleinformatigen Tabletten (Mini-Tabletten mit max. 3 mm Durchmesser) können in Kapseln abgefüllt oder als Sachet zubereitet werden. Eine  
10 weitere Möglichkeit besteht in der Weiterverarbeitung zu größeren Tabletten, die nach Kontakt mit Wasser/Magensaft durch schnellen Zerfall die Primärgranulate/-pellets freigeben.

Für die Herstellung multipartikulärer pharmazeutischer Darreichungsformen, enthaltend den Wirkstoff (I), eignen sich grundsätzlich alle unter 1. genannten Hilfsstoffe und Verfahren.

Bevorzugt wird dabei als Matrixformer ein Polymer aus der Gruppe der Celluloseether eingesetzt,  
15 insbesondere Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder ein Gemisch von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose.

Das Polymer ist in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen basierend auf multipartikulären Darreichungsformen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 10 und 99 %, insbesondere zwischen 25 und 95 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Zusammensetzung  
20 enthalten.

Der Wirkstoff (I) ist in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsformen basierend auf multipartikulären Darreichungsformen vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 1 und 30 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Zusammensetzung enthalten.

Für die Herstellung von Pellets, die den Wirkstoff (I) in kristalliner oder überwiegend kristalliner  
25 Form enthalten, ist insbesondere das Extrusions-/Spheronisierungs-Verfahren geeignet, welches beispielsweise in Gandhi, R., Kaul, C.L., Panchagnula, R., „Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms“, Pharmaceutical Science & Technology Today Vol. 2, No. 4 (1999), 160-170 beschrieben ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthalten die multipartikulären  
30 Darreichungsformen den Wirkstoff (I) in amorpher Form und werden dabei vorzugsweise mit Hilfe des Schmelzextrusionsverfahrens hergestellt.

Die Partikel/Pellets/Minitabletten können gegebenenfalls lackiert werden, beispielsweise mit wässrigen Dispersionen wie z. B. Ethylcellulose-Dispersion (z.B. Aquacoat, FMC) oder einer Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa). Außerdem können dem Lack Weichmacher und Netzmittel zugesetzt werden (z.B. Triethylcitrat oder Polysorbate), Anti-Klebstoffe wie beispielsweise Talkum oder Magnesiumstearat und hydrophile Porenbildner wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Zucker. Der Lack bewirkt im wesentlichen, dass es nach Applikation während der ersten ein bis maximal zwei Stunden zu einer Verzögerung der Wirkstofffreisetzung kommen kann.

Weiterhin als Materialien für die Herstellung eines Lackes geeignet sind Stoffe zur Erzielung einer Magensaftresistenz wie beispielsweise anionische Polymere auf Basis von Methacrylsäure (Eudragit L+S, Röhm/Degussa) oder Celluloseacetatphthalat.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Darreichungsformen, vorzugsweise Kapseln, Sachets oder Tabletten, enthaltend die oben beschriebenen multipartikulären Darreichungsformen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsformen, wobei vorzugsweise durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) in amorpher Form enthaltendes Extrudat erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird durch Schneiden dieses Extrudatstranges und gegebenenfalls anschließendes Ausrunden direkt eine pelletförmige multipartikuläre Darreichungsform hergestellt. Die so erhaltenen Pellets können anschließend mit einem Lack überzogen werden und in Kapseln oder als Sachet abgefüllt werden.

### **3. Osmotische Freisetzungssysteme**

Weitere geeignete Darreichungsformen, die den Wirkstoff (I) modifiziert freisetzen, basieren auf osmotischen Freisetzungssystemen. Hierbei werden Kerne, beispielsweise Kapseln oder Tabletten, vorzugsweise Tabletten, mit einer semipermeablen Membran umgeben, die mindestens eine Öffnung aufweist. Die wasserdurchlässige Membran ist für die Komponenten des Kerns undurchlässig, erlaubt aber den Eintritt von Wasser von außen über Osmose in das System. Das eingedrungene Wasser setzt dann über den entstehenden osmotischen Druck den Wirkstoff gelöst oder suspendiert aus der oder den Öffnung/en in der Membran frei. Die Gesamtwirkstofffreisetzung und die Freisetzungsraten können im Wesentlichen über die Dicke und Porosität der semipermeablen Membran, die Zusammensetzung des Kerns und die Anzahl und Größe der Öffnung/en gesteuert werden. Vorteile, Formulierungsaspekte, Anwendungsformen und Informationen zu Herstellverfahren sind u. a. in folgenden Publikationen beschrieben:

- Santus, G., Baker, R.W., „Osmotic drug delivery: a review of the patent literature“, Journal of Controlled Release 35 (1995), 1-21
- Verma, R.K., Mishra, B., Garg, S., „Osmotically controlled oral drug delivery“, Drug Development and Industrial Pharmacy 26 (7), 695-708 (2000)
- 5 • Verma, R.K., Krishna, D.M., Garg, S., „Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems“, Journal of Controlled Release 79 (2002), 7-27
- US 4,327,725, US 4,765,989, US 20030161882, EP 1 024 793.

Für den Wirkstoff (I) sind sowohl Einkammersysteme (elementary osmotic pump) als auch Zwei-  
10 kammersysteme (push-pull-Systeme) geeignet. Der Wirkstoff (I) kann in den osmotischen Systemen sowohl in kristalliner, vorzugsweise mikronisierter Form als auch in amorpher Form vorliegen oder in Mischungen mit kristallinen und amorphen Anteilen.

Die Hülle des osmotischen Arzneimittelfreisetzungssystems besteht sowohl beim Einkammer-  
system als auch beim Zweikammersystem aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten  
15 des Kerns undurchlässigen Material. Solche Hüllmaterialien sind im Prinzip bekannt und beispielsweise beschrieben in der EP-B1-1 024 793, Seite 3-4, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Erfindungsgemäß bevorzugt werden als Hüllmaterial Celluloseacetat oder Gemische von Celluloseacetat und Polyethylenglycol eingesetzt.

Auf die Hülle kann bei Bedarf ein Lack, beispielsweise ein Lichtschutz- und/oder Farblack aufgebracht werden. Geeignete Materialien hierfür sind beispielsweise Polymere wie Polyvinylalkohol,  
20 Hydroxypropylcellulose und/oder Hydroxypropylmethylcellulose, gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten Weichmachern wie beispielsweise Polyethylenglycol oder Polypropylenglycol und Pigmenten wie beispielsweise Titandioxid oder Eisenoxide.

Beim osmotischen Einkammersystem enthält der Kern vorzugsweise:

- 25 • 2 bis 30 % Wirkstoff (I),
- 20 bis 50 % Xanthan,
- 10 bis 30 % eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,

wobei gegebenenfalls die Differenz zu 100 % durch einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile gebildet wird, die ausgewählt sind aus der Gruppe von weiteren hydrophilen, quellbaren

Polymeren, osmotisch aktiven Zusätzen und pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen. Die Summe der Kernbestandteile beträgt 100 % und die %- Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtmasse des Kerns.

Das osmotische Einkammersystem enthält als einen der wesentlichen Bestandteile des Kerns das  
5 hydrophile wasserquellbare Polymer Xanthan. Dabei handelt es sich um ein anionisches Heteropolysaccharid, das im Handel beispielsweise unter der Bezeichnung Rhodigel<sup>®</sup> (hergestellt durch Rhodia) erhältlich ist. Es liegt in einer Menge von 20 bis 50 %, bevorzugt von 25 bis 40 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile vor.

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil des Kerns ist das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer.  
10 Dieses Copolymer ist an sich bekannt und kann mit beliebigen Mischungsverhältnissen der Monomere hergestellt werden. Das bevorzugt verwendete kommerziell erhältliche Kollidon<sup>®</sup> VA64 (hergestellt durch BASF) ist z.B. ein 60:40- Copolymerisat. Es weist im allgemeinen einen Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts Mw, bestimmt durch Lichtstreuungsmessungen, von etwa 45.000 bis etwa 70.000 auf. Die Menge des Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers im  
15 Kern beträgt 10 bis 30 %, bevorzugt 15 bis 25 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile.

Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene hydrophile quellbare Polymere sind beispielsweise Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Natriumcarboxymethylstärke, Polyacrylsäuren bzw. deren Salze.

20 Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene osmotisch aktive Zusätze sind beispielsweise alle wasserlöslichen Stoffe, deren Verwendung in der Pharmazie unbedenklich ist, wie z.B. die in Pharmakopöen oder in „Hager“ und „Remington Pharmaceutical Science“ erwähnten wasserlöslichen Hilfsstoffe. Insbesondere können wasserlösliche Salze von anorganischen oder organischen Säuren oder nichtionische organische Stoffe mit großer Wasserlöslichkeit wie z.B.  
25 Kohlehydrate, insbesondere Zucker, Zuckeralkohole oder Aminosäuren verwendet werden. Zum Beispiel können die osmotisch aktiven Zusätze ausgewählt werden aus anorganischen Salzen wie Chloriden, Sulfaten, Carbonaten und Bicarbonaten von Alkali- oder Erdalkalimetallen, wie Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium sowie Phosphate, Hydrogen- oder Dihydrogenphosphate, Acetate, Succinate, Benzoate, Citrate oder Ascorbate davon. Des weiteren können  
30 Pentosen, wie Arabinose, Ribose oder Xylose, Hexosen, wie Glucose, Fructose, Galactose oder Mannose, Disaccharide wie Sucrose, Maltose oder Lactose oder Trisaccharide wie Raffinose verwendet werden. Zu den wasserlöslichen Aminosäuren zählen Glycin, Leucin, Alanin oder Methionin. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Natriumchlorid verwendet. Die osmotisch

aktiven Zusätze sind bevorzugt in einer Menge von 10 bis 30 %, bezogen auf die Gesamtmasse der Kernbestandteile enthalten.

Gegebenenfalls im Kern zusätzlich vorhandene pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe sind beispielsweise Pufferstoffe wie Natriumbicarbonat, Bindemittel wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat und/oder Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliziumdioxid.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen osmotischen Einkammersystems, wobei die Komponenten des Kerns miteinander vermischt werden, gegebenenfalls feucht oder trocken granuliert werden, anschließend tablettiert werden und der so entstandene Kern mit der Hülle beschichtet wird, die gegebenenfalls noch mit einem Lichtschutz- und/oder Farblack überzogen wird und die mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden bei der Herstellung des osmotischen Einkammersystems die Kernkomponenten einer Feuchtgranulation unterzogen, da dieser Verfahrensschritt eine bessere Benetzbarkeit der Bestandteile des Tablettenkerns bewirkt, wodurch die eintretende Gastrointestinalflüssigkeit den Kern besser durchdringt, was vielfach zu einer rascheren und vollständigeren Freisetzung des Wirkstoffs führt.

Beim osmotischen Zweikammersystem besteht der Kern aus zwei Schichten, einer Wirkstoffschicht und einer Osmoseschicht. Ein derartiges osmotisches Zweikammersystem ist beispielsweise in DE 34 17 113 C 2, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist, ausführlich beschrieben.

Die Wirkstoffschicht enthält vorzugsweise:

- 1 bis 40 % Wirkstoff (I),
- 50 bis 95 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren, vorzugsweise Polyethylenoxid mittlerer Viskosität (40 bis 100 mPa · s; 5 %ige wässrige Lösung, 25°C; vorzugsweise gemessen mit einem geeigneten Brookfield Viskosimeter und einer geeigneten Spindel bei einer geeigneten Drehzahl, insbesondere mit einem Brookfield Viskosimeter Modell RVT und einer Spindel Nr. 1 bei einer Drehzahl von 50 U/min oder mit einem vergleichbaren Modell unter den entsprechenden Bedingungen (Spindel, Drehzahl)).

Die Osmoseschicht enthält vorzugsweise:

- 40 bis 90 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren, vorzugsweise Polyethylenoxid hoher Viskosität (5000 bis 8000 mPa · s; 1 %ige wässrige Lösung, 25°C; vorzugsweise gemessen mit einem geeigneten Brookfield Viskosimeter und einer geeigneten Spindel bei einer geeigneten Drehzahl, insbesondere mit einem Brookfield Viskosimeter Modell RVF und einer Spindel Nr. 2 bei einer Drehzahl von 2 U/min oder mit einem vergleichbaren Modell unter den entsprechenden Bedingungen (Spindel, Drehzahl)).
  - 10 bis 40 % eines osmotisch aktiven Zusatzes,
- 10 wobei die Differenz zu 100 % in den einzelnen Schichten unabhängig voneinander jeweils durch einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile in Form von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen gebildet wird. Die %-Angaben beziehen sich jeweils auf die Gesamtmasse der jeweiligen Kernschicht.

15 Im Kern des osmotischen Zweikammersystems können die gleichen osmotisch aktiven Zusätze wie im oben beschriebenen Fall des Einkammersystems verwendet werden. Bevorzugt ist hierbei Natriumchlorid.

Im Kern des osmotischen Zweikammersystems können die gleichen pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffe wie im oben beschriebenen Fall des Einkammersystems verwendet werden. Bevorzugt sind hierbei Bindemittel wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und/oder 20 Polyvinylpyrrolidon, Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Netzmittel wie Natriumlaurylsulfat und/oder Fließregulierungsmittel wie hochdisperses Siliziumdioxid sowie ein Farbpigment wie Eisenoxid in einer der beiden Schichten zur Differenzierung von Wirkstoff- und Osmoseschicht.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen osmotischen Zweikammersystems, wobei die Komponenten der Wirkstoffschicht 25 gemischt und granuliert werden, die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und granuliert werden und anschließend beide Granulate auf einer Zweischichttablettenpresse zu einer Zweischichttablette verpresst werden. Der so entstandene Kern wird dann mit einer Hülle beschichtet, die Hülle wird auf der Wirkstoffseite mit einer oder mehreren Öffnungen versehen und anschließend gegebenenfalls noch mit einem Lack überzogen.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden bei der Herstellung des osmotischen Zweikammersystems sowohl die Komponenten der Wirkstoffschicht als auch die

Komponenten der Osmoseschicht jeweils trocken granuliert, insbesondere mit Hilfe der Walzengranulation.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes (I) osmotische Zweikammersysteme (push-pull-Systeme), bei denen die Wirkstoff- und Osmoseschicht getrennt vorliegen, beispielhaft und vorzugsweise als 2-Schichttablette formuliert. Die Vorteile gegenüber osmotischen Einkammersystemen sind hierbei die über einen längeren Zeitraum gleichmäßigere Freisetzungsrates sowie die Möglichkeit, den systembedingt notwendigen Wirkstoffüberschuss zu verringern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße feste, oral applizierbare, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, enthaltend den Wirkstoff (I) zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen wie Myocardinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer erfindungsgemäßen festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung.

- 5 Die Erfindung wird nachstehend durch bevorzugte Ausführungsbeispiele näher erläutert, auf welche sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.



**Experimenteller Teil**

Soweit nicht anders angegeben, werden die im folgenden beschriebenen in vitro Freisetzungsuntersuchungen gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers liegt bei 75 UpM (Umdrehungen pro Minute) in 900 ml einer Pufferlösung von pH 6,8, die hergestellt wurde aus 1,25 ml ortho Phosphorsäure, 4,75 g Citronensäuremonohydrat und 27,46 g Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat in 10 l Wasser. Gegebenenfalls wird der Lösung noch  $\leq 1\%$  Tensid, vorzugsweise Natriumlaurylsulfat zugegeben. Tablettenformulierungen werden vorzugsweise aus einem sinker, entsprechend der japanischen Pharmacopoeia freigesetzt.

10    **1. Tablettenformulierungen basierend auf Erosionsmatrix-Systemen**

**1.1 Erosionsmatrixtablette enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)**

**Beispielformulierung 1.1.1**

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette

	Wirkstoff (I), mikronisiert	25.0 mg
15	Mikrokristalline Cellulose	10.0 mg
	Laktose Monohydrat	26.9 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-L (Nisso)	52.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	10.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
20	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylenglycol 3.350	0.6 mg
	Titandioxid	<u>0.6 mg</u>
		128.0 mg

25    **Herstellung:**

Eine Teilmenge Hydroxypropylcellulose Typ L und Natriumlaurylsulfat werden in Wasser gelöst. In diese Lösung wird der mikronisierte Wirkstoff (I) suspendiert. Die so hergestellte Suspension wird als Granulierflüssigkeit im Rahmen einer Wirbelschichtgranulation auf die Vorlage aus mikrokristalliner Cellulose, HPC-L und HPC-M und Laktose Monohydrat aufgesprüht. Nach Trocknung und Siebung (0.8 mm Maschenweite) des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten mit

7 mm Durchmesser und einer Bruchfestigkeit von 50 bis 100 N verpresst. Die anschließende Lackierung der Tabletten erfolgt mit Titandioxid, das in einer wässrigen Lösung aus Hydroxypropylmethylcellulose (15 cp) und Polyethylenglycol suspendiert ist.

#### Beispielformulierung 1.1.2

#### 5 Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette

	Wirkstoff (I), mikronisiert	25.0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	10.0 mg
	<u>Laktose Monohydrat</u>	<u>26.9 mg</u>
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-L (Nisso)	12.0 mg
10	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	50.0 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Magnesiumstearat	0.6 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose, 15 cp	1.8 mg
	Polyethylenglycol 3.350	0.6 mg
15	Titandioxid	<u>0.6 mg</u>
		128.0 mg

Die Herstellung erfolgt analog der Beispielformulierung 1.1.1

#### In vitro Freisetzung der Beispielformulierungen 1.1.1 und 1.1.2:

Zeit [min]		120	240	480	720	960
Freisetzung [%]	1.1.1	38	74	94	96	97
	1.1.2	14	32	66	89	98

20

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

**1.2 Erosionsmatrixtablette enthaltend amorphen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 1.2

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette

**Schmelzextrudat:**

5	Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
	Hydroxypropylcellulose, Typ HPC-M (Nisso)	210.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		300.0 mg

10	<b>Tabletten:</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	Schmelzextrudat, gemahlen	300.0 mg	300.0 mg	300.0 mg
	Mannitol (Pearlitol, Roquette)	195.0 mg	100.0 mg	----
	Hydroxypropylcellulose (Typ HPC-L, Nisso)	----	----	95.0 mg
	Hydroxypropylmethycellulose (15 cp)	----	95.0 mg	----
15	Mikrokristalline Cellulose	50.0 mg	----	----
	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>	<u>2.5 mg</u>
		550.0 mg	500.0 mg	400.0 mg

20 **Herstellung:**

Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt und in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird bei einer Temperatur von 195°C extrudiert (gemessen am Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in 1 bis 2 mm große Stücke geschnitten und an-

25 **schließend in einer Prallmühle gemahlen.**

Nach Siebung (0.63 mm) werden die weiteren Hilfsstoffe (siehe obige Tabelle) dem gemahlenen Extrudat zugemischt und diese Mischung zu Tabletten im Oblongformat 15 x 7 mm (A + B) bzw. 14 x 7 mm (C) verpresst.

In vitro Freisetzung der Formulierungen 1.2 A bis C:

Zeit [min]		240	480	720	1440
Freisetzung [%]	A	30	63	83	95
	B	27	56	77	99
	C	23	45	64	98

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8, JP-sinker

5

Eine konventionelle, schnell freisetzende Tablette, in der die gleiche Wirkstoffmenge von 30 mg Wirkstoff (I) pro Tablette in mikronisierter kristalliner Form vorliegt, erzielt unter gleichen Bedingungen nur eine unvollständige Wirkstofffreisetzung: Nach 4 bis 6 Stunden ist dort ein Plateau mit lediglich ca. 33 % Wirkstofffreisetzung erreicht. Im Vergleich dazu zeigt die praktisch

10 vollständige Wirkstofffreisetzung der Extrudatformulierungen A-C in dem tensidfreien FreisetzungsmEDIUM eine sehr deutliche Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes (I). Dieses konnte durch die Überführung des Wirkstoffes (I) in den amorphen Zustand mittels Schmelzextrusionsverfahren erreicht werden.

**2. Multipartikuläre Zubereitungen**15 **2.1 Mini-Tabletten enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 2.1

Tablettenzusammensetzung in mg/Minitablette

	Wirkstoff (I), mikronisiert	0.50 mg
20	Hydroxypropylcellulose (Klucel HXF, Hercules)	5.91 mg
	Hydroxypropylcellulose (HPC-L, Nisso)	0.04 mg
	Natriumlaurylsulfat	0.01 mg
	Magnesiumstearat	<u>0.04 mg</u>
		6.50 mg

25 Herstellung:

Hydroxypropylcellulose Klucel HXF wird mit einer wässrigen Suspension von Wirkstoff (I) und Hydroxypropylcellulose Typ HPC-L und Natriumlaurylsulfat granuliert. Nach Trocknung und

Siebung des entstandenen Granulates wird Magnesiumstearat zugegeben und gemischt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu 2 mm-Minitabletten von 6.5 mg verpresst. Die Freisetzung einer zu 25 mg Wirkstoff (I) äquivalenten Menge der Minitabletten (50 Stück) ist nachfolgend aufgeführt:

5 In vitro Freisetzung der Formulierung 2.1:

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1200
<b>Freisetzung [%]</b>	14	31	52	89

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 0.5 % Natriumlaurylsulfat

10 **2.2 Pellets enthaltend amorphen Wirkstoff (I)**

Beispielformulierung 2.2.1

Zusammensetzung in mg pro 30 mg Einzeldosis Wirkstoff (I)

**Schmelzextrudat**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
15	Hydroxypropylcellulose, Typ Klucel HXF (Hercules)	510.0 mg
	Xylitol	<u>60.0 mg</u>
		600.0 mg

**Lackhülle**

	Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	15.0 mg
20	Magnesiumstearat	6.9 mg
	Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion 30 % (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	126.0 mg *
	Polysorbat 20	<u>0.3 mg</u>
		60.0 mg **

25 \* entspricht 37.8 mg Lackrockensubstanz

\*\* Lackrockensubstanz

**Herstellung:**

Mikronisierter Wirkstoff (I), Hydroxypropylcellulose und Xylitol werden gemischt. 1.5 kg dieser Mischung werden in einem Doppelschneckenextruder (Leistritz Micro 18 PH) mit einer Austrittsdüse von 2 mm Durchmesser verarbeitet. Die Mischung wird bei einer Temperatur von 200°C extrudiert (gemessen am Düsenaustritt). Der erhaltene Extrudatstrang wird in 1,5 mm große Stücke geschnitten. Nach Siebung zur Abtrennung des Feinanteils werden die Pellets in der Wirbelschicht lackiert. Dazu wird eine wässrige Lackdispersion bestehend aus oben beschriebenen Komponenten und 20 %igem Feststoffanteil auf die Partikel gesprüht. Nach Trocknung und Siebung kann die Abfüllung der Pellets beispielsweise in Gläser, Sachetbeutel oder Hartgelatine kapseln erfolgen.

10 **Beispielformulierung 2.2.2**

Zusammensetzung in mg pro 30 mg Einzeldosis Wirkstoff (I)

**Schmelzextrudat**

Wirkstoff (I), mikronisiert	30.0 mg
Hydroxypropylcellulose, Typ Klucel HXF (Hercules)	<u>570.0 mg</u>
15	600.0 mg

**Lackhülle**

Hydroxypropylmethylcellulose, 3 cp	<u>15.0 mg</u>
Magnesiumstearat	6.9 mg
Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat)-Dispersion 30 %	126.0 mg *
20 (Eudragit NE 30 D, Röhm/Degussa)	
Polysorbat 20	<u>0.3 mg</u>
	60.0 mg **

\* entspricht 37.8 mg Lacktrockensubstanz

\*\* Lacktrockensubstanz

25 **Herstellung: analog 2.2.1**

Ein ähnliches Vorgehen/Verfahren zur Herstellung multipartikulärer Retardzubereitungen ist zwar in EP 1 113 787 beschrieben, allerdings mit dem Unterschied, dass in den hier beschriebenen Beispielen 2.2.1 und 2.2.2 der Wirkstoff (I) aufgrund geeigneter Prozessparameter in die amorphe Form überführt wird. Dadurch wird insbesondere eine Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit erreicht:

in vitro Freisetzung der Formulierungen 2.2.1 und 2.2.2

Zeit [min]		240	480	720	1440
Freisetzung [%]	3.2.1	34	69	91	95
	3.2.2	30	57	80	94

Methode: USP-Paddle, 75 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8

- 5 Darreichungsformen enthaltend den Wirkstoff (I) in kristalliner Form erzielen unter gleichen Bedingungen nur eine Freisetzung von ca. 33 % (siehe auch die Diskussion bei den Freisetzungsergebnissen der Beispielformulierung 1.2)

**3. Osmotische Systeme****3.1 Einkammersystem enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)**Beispielformulierung 3.1

- 10 Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette (deklarerter Gehalt = 30 mg/Tablette)

**Kern**

	Wirkstoff (I), mikronisiert	36.0 mg
	Xanthangummi (Rhodigel TSC, Rhodia)	100.0 mg
15	Copolyvidon (Kollidon VA 64, BASF)	55.0 mg
	Natriumchlorid	55.0 mg
	Natriumbicarbonat	17.5 mg
	Natriumcarboxymethylstärke	23.0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	10.0 mg
20	Natriumlaurylsulfat	0.5 mg
	Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	1.5 mg
	Magnesiumstearat	<u>1.5 mg</u>
		300.0 mg

**Hülle (osmotische Membran)**

Celluloseacetat	19.95 mg
Polyethylenglycol 400	<u>1.05 mg</u>
	21.00 mg

5

**Herstellung:**

Xanthangummi, Copolyvidon, Natriumchlorid, Natriumbicarbonat und Natriumcarboxy-methylcellulose werden gemischt und anschließend mit einer wässrigen Suspension aus Wirkstoff (I) und Hydroxypropylmethylcellulose feucht granuliert. Nach Trocknung und Siebung werden Aerosil  
 10 und Magnesiumstearat zugemischt und die so erhaltene pressfertige Mischung zu Tabletten mit 8 mm Durchmesser verpresst. Die Tablettenkerne werden mit einer acetonischen Lösung von Celluloseacetat und Polyethylenglycol beschichtet und getrocknet. Anschließend werden bei jeder Tablette zwei Öffnungen von je 1 mm Durchmesser mittels eines Handbohrers angebracht.

**In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3.1**

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1440
<b>Freisetzung [%]</b>	21	54	72	90

15 Methode: USP-Paddle, 100 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 1.0 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

**3.2 Zweikammersystem enthaltend kristallinen Wirkstoff (I)****Beispielformulierung 3.2**

Tablettenzusammensetzung in mg/Tablette (deklarerter Gehalt = 30 mg/Tablette)

20 **Kern****Wirkstoffschicht**

Wirkstoff (I), mikronisiert	33.0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	8.2 mg
Polyethylenoxid *	122.2 mg
Hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil 200, Degussa)	1.3 mg
25 Magnesiumstearat	<u>0.8 mg</u>
	165.5 mg



**Osmoseschicht**

	Hydroxypropylmethylcellulose (5 cp)	4.1 mg
	Natriumchlorid	23.9 mg
	Polyethylenoxid **	52.9 mg
	Eisenoxid rot	0.8 mg
5	Magnesiumstearat	<u>0.2 mg</u>
		81.9 mg

**Hülle (osmotische Membran)**

	Celluloseacetat	29.07 mg
10	Polyethylenglycol 400	<u>1.53 mg</u>
		30.60 mg

\* Viskosität 5 %ige wässrige Lösung (25°C, Brookfield Viskosimeter Modell RVT, Spindel Nr. 1, Drehzahl: 50 U/min): 40-100 mPa·s (z. B. POLYOX™ Water-Soluble Resin NF WSR N-80; Dow)

15 \*\* Viskosität 1 %ige wässrige Lösung (25°C, Brookfield Viskosimeter Modell RVF, Spindel Nr. 2, Drehzahl: 2 U/min): 5000-8000 mPa·s (z. B. POLYOX™ Water-Soluble Resin NF WSR Coagulant; Dow)

**Herstellung:**

Die Komponenten der Wirkstoffschicht werden gemischt und trocken granuliert (Walzen-  
 20 granulation). Ebenso werden die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und trocken granuliert (Walzengranulation). Auf einer Zweischichttabletenpresse werden beide Granulate zu einer Zweischichttablette (Durchmesser 8.7 mm) verpresst. Die Tabletten werden mit einer acetonischen Lösung von Celluloseacetat und Polyethylenglycol beschichtet und getrocknet. Anschließend wird bei jeder Tablette auf der Wirkstoffseite eine Öffnung von 0.9 mm Durchmesser mittels eines  
 25 Handbohrers angebracht.

In vitro Freisetzung der Beispielformulierung 3.2

<b>Zeit [min]</b>	240	480	720	1200
<b>Freisetzung [%]</b>	21	54	81	99

Methode: USP-Paddle, 100 UpM, 900 ml Phosphat-Puffer pH 6.8 + 1.0 % Natriumlaurylsulfat, JP-sinker

**Patentansprüche**

1. Feste, oral applizierbare, 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) enthaltende pharmazeutische Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 2 bis 24 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.  
5
2. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 80 % des Wirkstoffes (I) in einem Zeitraum von 4 bis 20 Stunden gemäß USP-Freisetzungsmethode mit Apparatur 2 (Paddle) freigesetzt werden.
- 10 3. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in kristalliner Form vorliegt.
4. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 3, enthaltend den Wirkstoff (I) in mikronisierter Form.
5. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 4, enthaltend den Wirkstoff (I) in hydrophylisierter Form.  
15
6. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
7. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) über Schmelzextrusion amorphisiert wurde.
- 20 8. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer bei der Schmelzextrusion Hydroxypropylcellulose (HPC) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) eingesetzt wird, der Polymer-Anteil im Schmelzextrudat mindestens 50 % beträgt und der Wirkstoff (I) im Schmelzextrudat in einer Konzentration von 1 bis 20 % vorliegt.
- 25 9. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein pharmazeutisch geeigneter Stoff in einer Konzentration von 2 bis 40 % als Weichmacher und/oder zur Erniedrigung der Schmelztemperatur des Wirkstoffes (I) zugesetzt wird.
- 30 10. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch geeignete Zusatzstoff ein Zuckeralkohol ist.

11. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, basierend auf einem Erosionsmatrix-System.
12. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
- 5 13. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 oder 12, enthaltend Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose oder Gemische von Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose als hydrophilen Matrixbildner.
14. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration zwischen 1 und 50 % ent-  
10 halten ist.
15. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass mit Hilfe der Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltendes Extrudat hergestellt wird, welches gemahlen, mit weiteren Tablettierhilfsstoffen gemischt und anschließend mittels Direkttablettierung zu Tabletten  
15 verpresst wird.
16. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2.
17. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
- 20 18. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 oder 17, enthaltend Hydroxypropylcellulose als hydrophilen Matrixbildner.
19. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass Hydroxypropylcellulose als hydrophiler Matrixbildner in einer Konzentration zwischen 10 und 99 % enthalten ist.
- 25 20. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in einer Konzentration zwischen 1 und 30 % enthalten ist.
21. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 16 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel zwischen 0,5 und 3,0 mm  
30 beträgt.

22. Multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Partikel zwischen 1,0 und 2,5 mm beträgt.
23. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend multipartikuläre pharmazeutische Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 16 bis 22.
- 5 24. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 23 in Form einer Kapsel, eines Sachets oder einer Tablette.
25. Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären pharmazeutischen Darreichungsform, wie in einem der Ansprüche 16 bis 22 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass durch Schmelzextrusion ein den Wirkstoff (I) enthaltender Extrudatstrang hergestellt wird, der  
10 geschnitten wird.
26. Verfahren gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass die nach Schneiden des Extrudatstranges erhaltenen Formkörper ausgerundet werden.
27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 25 oder 26, dadurch gekennzeichnet, dass die erhaltenen Formkörper lackiert werden.
- 15 28. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, basierend auf einem osmotische Freisetzungssystem.
29. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff (I) in amorpher Form vorliegt.
30. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 28 oder 29, bestehend  
20 aus einem osmotischen Einkammersystem umfassend einen Kern, enthaltend
- 2 bis 30 % Wirkstoff (I),
  - 20 bis 50 % Xanthan,
  - 10 bis 30 % eines Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymers,
- sowie eine Hülle, bestehend aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des  
25 Kerns undurchlässigen Material mit mindestens einer Öffnung.
31. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 30, die im Kern zusätzlich Natriumchlorid als osmotisch aktiven Zusatz enthält.

32. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle aus Celluloseacetat oder einem Gemisch von Celluloseacetat und Polyethylenglycol besteht.
33. Verfahren zur Herstellung eines osmotischen Einkammersystems, wie in einem der Ansprüche 30 bis 32 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten des Kerns miteinander vermischt, granuliert und tablettiert werden, der so entstandene Kern mit einer Hülle beschichtet wird und die Hülle abschließend mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.
34. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 28 oder 29, bestehend aus einem osmotischen Zweikammersystem umfassend einen Kern mit einer Wirkstoffschicht, enthaltend
- 1 bis 40 % Wirkstoff (I),
  - 50 bis 95 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren,
- und eine Osmoseschicht, enthaltend
- 40 bis 90 % von einem oder mehreren osmotisch aktiven Polymeren
  - 10 bis 40 % eines osmotisch aktiven Zusatzes,
- sowie eine Hülle, bestehend aus einem wasserdurchlässigen, für die Komponenten des Kerns undurchlässigen Material mit mindestens einer Öffnung
35. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß Anspruch 34, die im Kern in der Wirkstoffschicht polyethylenoxid mit einer Viskosität von 40 bis 100 mPa · s (5 %ige wässrige Lösung, 25°C) als osmotisch aktives Polymer enthält und im Kern in der Osmoseschicht Polyethylenoxid mit einer Viskosität von 5000 bis 8000 mPa · s (1 %ige wässrige Lösung, 25°C) als osmotisch aktives Polymer enthält.
36. Pharmazeutische Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 34 oder 35, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle aus Celluloseacetat oder einem Gemisch von Celluloseacetat und Polyethylenglycol besteht.
37. Verfahren zur Herstellung eines osmotischen Zweikammersystems, wie in einem der Ansprüche 34 bis 36 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass
- die Komponenten der Wirkstoffschicht gemischt und granuliert werden und

- die Komponenten der Osmoseschicht gemischt und granuliert werden,
  - anschließend auf einer Zweischichttablettenpresse beide Granulate zu einer Zweischichttablette verpresst werden,
  - der so entstandene Kern dann mit der Hülle beschichtet wird und
  - 5 • die Hülle auf der Wirkstoffseite mit einer oder mehreren Öffnungen versehen wird.
38. Arzneimittel, enthaltend eine feste, oral applizierbare pharmazeutische Darreichungsform mit einer modifizierten, wie in Anspruch 1 definierten Freisetzung des Wirkstoffes (I).
39. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert,  
10 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
40. Verwendung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 15 41. Verwendung nach Anspruch 39 oder 40 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
42. Verwendung nach Anspruch 41 zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von Myocardinfarkt, Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Schlaganfall, transitorische ischämische  
20 Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen.
43. Verwendung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I) zur Herstellung einer pharmazeutischen Darreichungsform, wie in Anspruch 1 definiert.
- 25 44. Verfahren zur Prophylaxe, Sekundärprophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen durch Verabreichung einer festen, oral applizierbaren, den Wirkstoff (I) enthaltende pharmazeutischen Darreichungsform mit modifizierter Freisetzung, wie in Anspruch 1 definiert.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013337

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1 May 2003 (2003-05-01) cited in the application claims 1-14	1-44
A	----- US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application page 15, right-hand column, paragraph 3; claims 7,9-15 ----- -/--	1-44
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</span> </div>		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  20 March 2006	Date of mailing of the international search report  04/04/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Young, A	



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2005/013337

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEINZ CORINNA ET AL: "Metabolism and distribution of (14C)BAY 59-7939 - An oral, direct factor Xa inhibitor - In rat, dog and human" DRUG METABOLISM REVIEWS, vol. 36, no. Suppl. 1, August 2004 (2004-08), page 98, XP009063377 & 7TH INTERNATIONAL MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS; VANCOUVER, BC, CANADA; AUGUST 29-SEPTEMBER 02, 2004 ISSN: 0360-2532 the whole document	1-44
A,P	KUBITZA ET AL: "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 78, no. 4, October 2005 (2005-10), pages 412-421, XP005127187 ISSN: 0009-9236 the whole document	1-44

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/EP2005/013337**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 39, 41, 42 and 44 relate to a method for treatment of the human or animal body the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/013337

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035133	A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
			CA 2464290 A1	01-05-2003
			CN 1575189 A	02-02-2005
			DE 10152460 A1	08-05-2003
			EE 200400080 A	16-08-2004
			EP 1439869 A1	28-07-2004
			HR 20040456 A2	30-06-2005
			HU 0401760 A2	28-12-2004
			JP 2005506151 T	03-03-2005
			MA 26341 A1	01-10-2004
			MX PA04003755 A	23-07-2004
			NO 20041984 A	13-05-2004
			NZ 532443 A	25-11-2005
			US 2005064006 A1	24-03-2005
			ZA 200402989 A	20-04-2005
US 2003153610	A1	14-08-2003	AT 289605 T	15-03-2005
			AU 775126 B2	15-07-2004
			AU 2841401 A	09-07-2001
			AU 2004218729 A1	04-11-2004
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 A	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			DE 19962924 A1	05-07-2001
			EE 200200341 A	15-10-2003
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			ES 2237497 T3	01-08-2005
			HR 20020617 A2	31-12-2004
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			JP 2005068164 A	17-03-2005
			MA 25646 A1	31-12-2002
			MX PA02006241 A	28-01-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			NZ 519730 A	25-02-2005
			PL 355665 A1	04-05-2004
			PT 1261606 T	29-07-2005
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			TR 200401314 T2	23-08-2004
			TW 226330 B	11-01-2005
			UA 73339 C2	15-10-2002
			ZA 200204188 A	27-05-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

A61K31/5377 A61K9/20 A61K9/28

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/035133 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; PERZBORN, ELISABETH; KALBE, JOCHEN; LEDWOCH,) 1. Mai 2003 (2003-05-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-44
A	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER ET AL) 14. August 2003 (2003-08-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 15, rechte Spalte, Absatz 3; Ansprüche 7,9-15	1-44



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. März 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/04/2006

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Young, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>WEINZ CORINNA ET AL: "Metabolism and distribution of (14C)BAY 59-7939 - An oral, direct factor Xa inhibitor - In rat, dog and human"</p> <p>DRUG METABOLISM REVIEWS, Bd. 36, Nr. Suppl. 1, August 2004 (2004-08), Seite 98, XP009063377</p> <p>&amp; 7TH INTERNATIONAL MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF XENOBIOTICS; VANCOUVER, BC, CANADA; AUGUST 29-SEPTEMBER 02, 2004 ISSN: 0360-2532 das ganze Dokument</p>	1-44
A,P	<p>KUBITZA ET AL: "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor"</p> <p>CLINICAL PHARMACOLOGY &amp; THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, Bd. 78, Nr. 4, Oktober 2005 (2005-10), Seiten 412-421, XP005127187 ISSN: 0009-9236 das ganze Dokument</p>	1-44

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/013337

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Ansprüche 39, 41, 42 und 44 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/013337

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03035133 A	01-05-2003	BR 0213481 A	03-11-2004
		CA 2464290 A1	01-05-2003
		CN 1575189 A	02-02-2005
		DE 10152460 A1	08-05-2003
		EE 200400080 A	16-08-2004
		EP 1439869 A1	28-07-2004
		HR 20040456 A2	30-06-2005
		HU 0401760 A2	28-12-2004
		JP 2005506151 T	03-03-2005
		MA 26341 A1	01-10-2004
		MX PA04003755 A	23-07-2004
		NO 20041984 A	13-05-2004
		NZ 532443 A	25-11-2005
		US 2005064006 A1	24-03-2005
		ZA 200402989 A	20-04-2005
US 2003153610 A1	14-08-2003	AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		UA 73339 C2	15-10-2002
		ZA 200204188 A	27-05-2003